強皮症腎クリーゼ (SRC) 高血圧性, 非高血圧性

遠藤 平仁

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (6) : 656~660, 2000.

Scleroderma Renal Crisis (SRC) : Hypertensive, Normotensive

Hirahito Endo

Kitasato University School of Medicine Department of Internal Medicine

全身性強皮症 (SSc) の代表的腎病変は急速に腎機能が低下し悪性高血圧を呈する腎クリーゼである¹⁾。血圧が正常にもかかわらず急速進行性腎不全を呈する予後の悪いタイプがあることが報告された²⁾。私たちはこのような症例の中に抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性例が存在することを見出し報告した³⁾。高血圧性強皮症腎クリーゼは悪性高血圧に類似した輸入細動脈のフィブリノイド変性と高レニン血症を特徴とし、その治療は早期に ACE 阻害剤で血圧をコントロールすることが重要であり、予後は改善された⁴⁾。一方正常血圧腎クリーゼは P-ANCA 陽性の半月体形成糸球体腎炎に一致する病理所見を認め、先行する発熱、貧血、血小板減少、多彩な自己抗体の出現を伴い発症し、腓出血の合併例も認められた。近年同様な症例の報告が散見され、強皮症腎のサブタイプとして考えるか否かについて議論がなされている。また強皮症腎クリーゼ症例の中に微小血管障害性溶血性貧血と血小板減少を呈する症例が存在する⁵⁾。一部の症例で腎生検所見はメサンジウム細胞変性および小葉間動脈の Onion skin 様変性の典型的溶血性尿毒症症候群を呈する正常血圧強皮症がある。高血圧性腎クリーゼおよび正常血圧腎クリーゼの症例について比較検討した結果について報告する。

I. 強皮症腎クリーゼ

Steen らは強皮症腎クリーゼの診断基準として拡張期高血圧の新たな出現に痙攣発作、高血圧性眼底変化 (KW III, IV)、尿蛋白、血尿、微小血管障害性溶血性貧血、腎不全および高レニン血症のうち少なくとも 2 項目が合併と定義している¹⁾。全身皮膚硬化型に多く皮膚硬化の進展する SSc の病初期の症例で皮膚掻痒感を伴うことが多い。病理組織学的に腎皮質下小葉間動脈の血管内膜浮腫性肥厚狭窄や輸入細動脈のフィブリノイド変性、糸球体虚脱を認める。治療は ACE (アンギオテンシン変換酵素) 阻害剤を用いて悪性高血圧をコントロールすることである。ACE 阻害剤の使用により SRC の予後は著しく改善した。また透析導入例でも ACE 阻害剤を継続することにより腎機能が改善することがある⁴⁾。しかし自験例 8 例中 1 年以上の生存例は 4 例 (50%) と今だ予後不良である (表 1)。

II. 正常血圧強皮症腎クリーゼ

ANCA 陽性強皮症 12 症例のうち 11 例は P-ANCA を呈し抗ミエロペルオキシダーゼ抗体陽性であった。ANCA 陽性 SSc は発症後平均 9.3 年と高血圧性腎クリーゼと比較して罹病期間が長く発症年齢も 51.6 歳と軽度高くまた限局型皮膚硬化例が 75% と多い特徴を有する。皮膚病変が完成し、病状が安定している時期に先行する発熱を伴い蛋白尿、血尿を伴い急

表 1 Clinical features in patients with Scleroderma Renal Crisis

	1	2	3	4	5	6	7	8	
Age at SSc onset	48	49	16	56	56	57	52	48	47.8±13.3
Sex	M	F	F	F	F	F	F	F	M/ F=1/7
Disease duration (yrs)	5	8	2	8	1	15	5	6	6.3±4.3
Skin involvement	D	D	L	D	L	D	D	D	L/D=2/7
Blood pressure	210/130	260/140	172/100	218/130	220/170	218/110	200/120	182/130	210±12/129±21
									NO(% of patients)
KW III or IV	+	+	nd	+	+	+	+	+	7/7 (100)
headache	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8 (100)
digital ulcer	+	-	+	-	-	-	-	-	2/8 (25)
gangrene	-	+	-	+	+	-	-	-	3/8 (38)
convulsion	-	+	-	-	+	-	-	-	2/8 (25)
visual disorder	-	+	-	-	-	-	+	-	2/8 (25)
CVD	+	-	-	-	-	-	-	-	1/8 (12)
AMI	-	-	-	+	-	-	-	-	1/8 (12)
Outcome	unkown	death	death	death	death	unkown	death	survival	Death 5/6 (83)
Survival>1 year	+	-	-	+	+	-	-	+	4/7 (57)
(months)	58	3	2 days	91	17	4	2	6	22.6±33.5

CVD cerebrovascular disorders, AMI acute myocardial infarction.

表 2 Clinical features in ANCA positive patients with SSc

	1. AH	2. IT	3. MM	4. OC	5. OT	6. SH	7. ST	8. OC	9. ST	10. OK	11. KK	12. TM	
Agw at SSc onset	47	47	52	52	66	34	34	57	56	68	55	56	54.8±9.8
Sex	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Disease duration (yrs)	9	6	10	11	5	6	7	3	17	17	13	12	9.7±4.5
Skin involvement	D	D	L	L	D	L	L	L	L	L	L	L	L/D=9/3
Extremity													NO(% of patients)
Raynaud's phenomenon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12 (100)
Ulcer or gangrene	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	4 (33)
Arthritis	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	8 (67)
Muscle involvement	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	2 (17)
Gastrointestinal disorder	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	8 (67)
Lung													
Pulmonary fibrosis	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	10 (83)
Pulmonary hemorrhage	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	5 (42)
Heart													
Pericarditis	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2 (17)
Heart failure	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (8)
Kidney													
Renal failure	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	11 (92)
Therapy													
Hemodialysis	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	4 (33)
Corticosteroids	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	8 (67)
D-penicillamine	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	4 (33)
Cyclophosphamide	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	2 (17)
Plasmapheresis	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	3 (25)
Outcome	Death	Death	Death	Death	Survival	Death	Death	Death	Death	Survival	Survival	Survival	
Survival>1 yr	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	4 (33)

D : diffuse scleroderma ; L : limited scleroderma

表 3 Comparison ANCA-positive SSc and Scleroderma Renal Crisis

	ANCA-positive SSc n=12	Scleroderma Renal Crisis n=8
Age	51.6±10.9	47.8±13.3
Sex (F/M)	9/0	7/1
Duration of disease (years)	9.3±4.9	6.2±4.3
Scleroderma (D/L)	3/8	6/2
Maximum of BP (mmHg)	160±28/89±8	210±27/129±21
Symptoms		
Headache	0% (0/10)	88% (7/8)
Convulsion	0 (0/10)	25 (2/8)
Fever	50 (6/12)	0 (0/8)
Pulmonary hemorrhage	40 (4/12)	0 (0/8)
Laboratory data		
Plasma Renin Activity (ng/ml/h)	4.8±7.0 (n=9)	25.6±18.8 (n=7)
Angiotensin II (ng/ml)	20.2±16.9 (n=6)	79.4±23.4 (n=5)
Thrombocytopenia (<1×10 ⁵ cells/mm ³)	27% (3/12)	0% (0/8)
Anemia (<Ht 30%)	100 (12/12)	40 (2/8)
Immunological disorders		
ANA	100% (12/12)	75% (6/8)
anti DNA antibody	58 (7/12)	0 (0/8)
anti Topo-1 antibody	50 (6/12)	13 (1/8)
anti nRNP antibody	50 (6/12)	25 (2/8)

速に腎機能低下を示した。しかし悪性高血圧を伴わず4症例で肺出血を合併した。眼底は正常であり血漿レニン活性値は正常であった。

症例によって血小板減少や貧血の進行がANCA値の上昇と並行して進展する例や多彩な自己抗体の出現が伴う例も存在した。D-ペニシラミン投与が4症例で認められ、薬剤によるANCA誘導により惹起された可能性が示唆された(表2)。

治療は大量のコルチコステロイド剤、メチルプレドニゾロンパルス療法とプレドニゾロン1~1.5 mg/kg体重/日、シクロフォスファミド投与と血漿交換療法を組み合わせを行った。12症例中7症例はANCA測定後治療を開始し、2症例では治療が奏効しANCAも陰性となり救命し得た。しかし肺出血合併4例中1例を除いて予後は悪く救命しえなかった。表3に2つの腎クリーゼの病像を比較した表を示す。

III. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) を合併した強皮症

SteenらのSRC診断基準の項目に微小血管障害性溶血性貧血、血小板減少が含まれる。強皮症の急速な

腎機能障害を合併した症例のなかでHUSを合併と診断した例が認められる。病理組織学的にメサンジウム細胞の融解と腎内小動脈のフィブリノイド壊死、オニオンスキン様の変化をしめし典型的HUS像を呈した。過去に同様なHUSを合併したSSc文献上11例認められた。死亡率63%と予後は悪くSSc発症2年以内の早期例44%であった。多くの症例の血圧は正常であったが、悪性高血圧を示した例も27%存在した。自験例でHUSを合併したSSc例は2症例認められた。

症例1: 54歳女性、高血圧(232/128)が新たに出現し蛋白尿、血尿および著大な血小板減少と微小血管障害性溶血性貧血(破碎赤血球6%)と著明な血小板減少($1 \times 10^4/\mu l$)が出現した。ACE阻害剤による血圧コントロールと共に新鮮冷凍血漿補充療法、低分子ヘパリンの持続投与を行い病態の改善を認めた。腎生検所見は腎内小動脈の内皮細胞の膨化とFibrinoid変性による内腔の狭小化と糸球体の虚脱を認めた。

症例2: 51歳女性強皮症発症から約6カ月の早期例抗Topo-1抗体陽性、尿蛋白3+しかし血圧は120/80と正常であった。破碎赤血球9%を伴う溶血性貧

図 1 強皮症腎クリーゼ Scleroderma Renal Crisis (SRC)

血, 血小板減少を認めた, SSc に HUS を合併した症例と診断した。腎病理組織はメサンジウム融解, 細動脈の細動脈の内皮細胞膨化, fibrinoid necrosis, onion-skin 様変性を認め典型的 HUS の像を呈していた。

以上より強皮症の腎障害は悪性高血圧を伴う典型的 SRC と伴に悪性高血圧を伴わない MPO-ANCA 関連

血管炎による腎クリーゼや少数ながら HUS の病態を強く合併し高血圧を来たさない例が存在する。しかし典型的な高血圧を伴う SRC でも HUS と同様な Thrombotic microangiopathy を合併する症例も存在すると考えられた (図 1)。

文 献

- 1) Steen, V.D., Medsger, T.A., Osial, T.A., Ziegler, G.L., Shapiro, A.P., Rodonan, G.P. : Factor predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis, *A.J. Med*, 76, 779~786, 1984.
- 2) Helifrich, D.J., Banner, B., Steen, V.D., Medsger, Jr. T.A. : Normotensive renal crisis in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum*, 32, 1128~1134, 1989.
- 3) Endo, H., Hosono, T., Kondo, H. : Antineutrophilic Cytoplasmic Autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J. Rheum*, 21, 864~870, 1994.
- 4) Steen, V.D., Costantio, J.P., Shapiro, A.P., Medsger, Jr. T.A. : Outcome of renal crisis in systemic sclerosis : Relation to Availability of Angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitors, *Ann Int Med*, 113, 352~357, 1990.
- 5) Yamanaka, K., Mizutani, H., Hashimoto, K., Nishii, M., Shimizu, M. : Sclerodermrenal Crisis complicated by hemolytic uremic syndrome in a case of elderly onset systemic sclerosis, *J. Dermatology*, 24, 184~188, 1997.
- 6) Matsumae, T., Takebayashi, S., Naito, S. :

The clinico-pathological characteristics and
outcome in hemolytic-uremic syndrome of

adults : Clin Nephrology, 153~162, 1996.